

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED-IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D	19 JAN 2000
WIPO	PCT

EP 99/09756
EU

Bescheinigung

Die PACESETTER AB in Järfälla/Schweden hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Herzschrittmacher"

am 5. Januar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 N 1/365 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

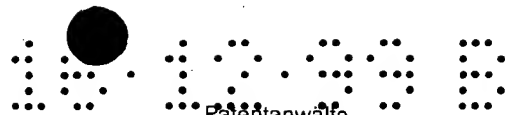
München, den 30. November 1999
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 00 690.3

Waasmaier

BEST AVAILABLE COPY

Pfenning, Meinig & Partner GbR



Patentanwälte
European Patent Attorneys

Dipl.-Ing. J. Pfenning (-1994)
Dipl.-Phys. K. H. Meinig (-1995)
Dr.-Ing. A. Butenschön, München
Dipl.-Ing. J. Bergmann*, Berlin
Dipl.-Phys. H. Nöth, München
Dipl.-Chem. Dr. H. Reitzle, München
Dipl.-Ing. U. Grambow, Dresden
Dipl.-Phys. H. J. Kraus, München

*auch Rechtsanwalt

80336 München, Mozartstraße 17
Telefon: 089/530 93 36-38
Telefax: 089/53 22 29
e-mail: muc@pmp-patent.de

10707 Berlin, Kurfürstendamm 170
Telefon: 030/88 44 810
Telefax: 030/881 36 89
e-mail: bln@pmp-patent.de

01217 Dresden, Gostritzer Str. 61-63
Telefon: 03 51/87 18 160
Telefax: 03 51/87 18 162

Berlin

5. Januar 1999

Bt/St-us-PACESET

PACESETTER AB
S-17195 SOLNA, SCHWEDEN

Herzschrittmacher

PACSETER AB

Patentansprüche

- 5 1. Herzschrittmacher mit einer Vorrichtung zum Er-
 zeugen von mit einer mittleren Stimulationsin-
 tervallldauer aufeinanderfolgender Stimulations-
10 pulse einer Vorrichtung zur Modulation einzelner
 Stimulationsintervalle (ESI) und einer Vorrich-
 tung zur Erfassung eines Herzfunktionsparameters
 und zur Auswertung der durch die Modulation her-
 vorgerufenen Änderungen des Herzfunktionsparame-
 ters, wobei abhängig von dem ausgewerteten Herz-
15 funktionsparameter die Stimulationsintervallldau-
 er geändert wird,
 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
 daß die Vorrichtung zur Modulation die Stimula-
 tionsintervalle ESI abwechselnd so verkürzt ($-\Delta\text{ESI}$) und verlängert ($+\Delta\text{ESI}$), daß sich die je-
20 weils eingestellte mittlere Intervallldauer nicht
 ändert und die Auswertevorrichtung die elektri-
 sche Restitution des Herzens bei dieser mittlere-
 ren Intervallldauer auf der Basis der Messung der
 Dauer des Aktionspotentials bestimmt, wobei die
 aufgrund der Modulation einzelner Stimulations-
 intervallldauern (ESI) auftretenden Änderungen einer
 Meßgröße der Dauer des Aktionspotentials gegen-
 über der bei der mittleren Stimulationsinter-
30 valldauer bestimmt werden und mit mindestens ei-
 nem Sollwert verglichen werden und daß abhängig
 von dem Vergleich die mittlere Stimulationsin-
 tervallldauer geregelt wird.
- 35 2. Herzschrittmacher nach Anspruch 1, dadurch ge-
 kennzeichnet, daß als Meßgröße zur Bestimmung
 der elektrischen Restitution die Dauer des Akti-
 onspotentials (ADP) des Herzmuskels oder das



zeitliche Intervall zwischen Stimulationspuls und T-Welle im EKG (ST) oder QRS-Komplex und T-Welle im EKG (QT) verwendet wird.

5

3. Herzschrittmacher nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung zur Modulation einzelner Stimulationsintervalle (ES) die abwechselnde Änderung ($-\Delta\text{ESI}$, $+\Delta\text{ESI}$) kontinuierlich durchführt.

10

4. Herzschrittmacher nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Meßgröße zur Bestimmung der elektrischen Restitution die Dauer des Aktionspotentials (ADP) des Herzmuskels oder das zeitliche Intervall zwischen Stimulationspuls und T-Welle im EKG (ST) oder QRS-Komplex und T-Welle im EKG (QT) verwendet wird.

15

20

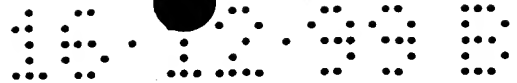
5. Herzschrittmacher nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Mittelwert der die elektrische Restitution bestimmenden Meßgröße (APDm, STm oder QTm) über mehrere Stimulationsintervalle errechnet wird.

25

6. Herzschrittmacher nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die von der jeweiligen Änderung des Stimulationsintervalls (ΔESI) abhängigen Änderungen der die elektrische Restitution bestimmenden Meßgröße gespeichert wird und daß über mehrere Änderungszyklen ihr Mittelwert (ΔAPDm bzw. ΔSTm oder ΔQTm) bestimmt wird.

30

7. Herzschrittmacher nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß zur Auswertung der Änderung der Meßgröße eine dimensionsfreie Größe der elektrischen Restitution genutzt wird.



8. Herzschrittmacher nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als dimensionsfreie Größe der elektrischen Restitution der Gradient der elektrischen Restitution (ERG) durch Bildung des

5 Quotienten ($\Delta\text{APDM}/\Delta\text{ESI}$) bzw. ($\Delta\text{STm}/\Delta\text{ESI}$) oder ($\Delta\text{QTm}/\Delta\text{ESI}$) oder die relative Änderung der elektrischen Restitution durch Bildung des Quotienten ($\Delta\text{APDm}/\text{APDm}$) bzw. ($\Delta\text{STm}/\text{STm}$) oder ($\Delta\text{QTm}/\text{QTm}$) berechnet wird.

10 9. Herzschrittmacher nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Sollwert (ERGs) durch den Wert des Gradienten bzw. der relativen Änderung der elektrischen Restitution im körperlichen Ruhezustand vorgegeben ist.

15 10. Herzschrittmacher nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß zur Anpassung des Sollwertes (ERGs) an individuelle Schwankungen der elektrischen Restitution eine mittlere Stimulationsintervalldauer durch externe Programmierung im Ruhezustand des Patienten festgelegt wird und der

20 in dieser Ruhephase gemessene Wert als absoluter Sollwert (ERGs) gespeichert wird.

25 11. Herzschrittmacher nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß zur Anpassung des Sollwertes (ERGs) an längerfristige Schwankungen der elektrischen Restitution mittels eines Sensors der Ruhezustand des Patienten erkannt wird und die mittlere Stimulationsintervalldauer eingestellt wird und der gespeicherte Sollwert (ERGs) durch

30 den in der erfaßten Ruhephase gemessenen Wert ersetzt wird.

12. Herzschrittmacher nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß zur Kompensation der frequenzabhängigen Änderungen bei der Detek-

tion der T-Wellen der Sollwert (ERGs) abhängig von der Stimulationsintervalldauer geändert wird.

5

13. Herzschrittmacher nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Stimulationsintervalldauer derart geregelt wird, daß sie ansteigt, wenn die Differenz zwischen dem Restitutionsgradienten und dem Sollwert einen negativen Schwellenwert unterschreitet und abfällt, wenn die Differenz einen positiven Schwellenwert überschreitet.

10

PACESETTER AB

Herzschrittlemacher

Die Erfindung betrifft einen Herzschrittlemacher nach dem Oberbegriff des Hauptanspruchs.

5 Ein allgemein bekannter Herzschrittlemacher ist der sogenannte QT- oder Stimulus-T-Schrittlemacher wie er beispielsweise in der US 422 8 803 beschrieben ist. Ein solcher Herzschrittlemacher weist Mittel auf, mit denen die mittlere Stimulationsfrequenz an Änderungen der physischen und psychischen Belastung angepaßt werden kann.

10

Hierzu ist ein Schaltkreis vorgesehen, der das intrakardial abgeleitete EKG-Signal auswertet, wobei er den Beginn oder das Maximum der T-Welle detektiert. Da sich der zeitliche Abstand zwischen Stimulation und Einsetzen der T-Welle das sogenannte Stim-T-Intervall bei steigender Belastung verkürzt, liefert der Schaltkreis einen physiologischen Meßparameter,

15

mit dem die Stimulationsfrequenz sich ändernden Belastungen angepaßt werden kann.

Der prinzipielle Nachteil einer derartigen Frequenzregelung ist dadurch gegeben, daß sich das Stim-T-Intervall nicht nur bei Anstieg der Belastung sondern in weitaus stärkerem Maße durch den Anstieg der Stimulationsfrequenz selbst verkürzt. Eine derartige Frequenzregelung erfordert dementsprechend spezielle Maßnahmen, um eine positive Rückkoppelung zu vermeiden.

Ein weiterer Nachteil dieser Frequenzregelung ist die Tatsache, daß die gemessenen Stim-T-Intervalle humoral bestimmt sind d.h. aufgrund der über die Nebennierenrinde ausgeschütteten, und über den Blutkreislauf transportierten Hormone reagieren.

Grundsätzlich ist bei der Regelung der Stimulationsfrequenz in Herzschrittmachern ein wesentliches Ziel, die Stimulationsfrequenz nicht nur an steigende körperliche Belastungen anzupassen, sondern dabei auch die individuelle myokardiale Leistungsfähigkeit des Patienten zu berücksichtigen. Das bedeutet, daß die Stimulationsfrequenz bei steigender Belastung nur solange erhöht wird, wie dadurch eine Steigerung des Herzzeitvolumens HZV erreicht wird. Damit soll verhindert werden, daß der Herzmuskel durch eine zu hohe Stimulationsfrequenz ("Overpacing") überlastet und geschädigt wird.

Es wurde versucht, diese Kontrolle durch Messung des Schlagvolumens SV oder eines HZV-abhängigen Meßparameters, wie z.B. der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (sO₂) zu erreichen.

Aus der DE 3803473 ist ein Verfahren zur hämodynamischen Optimierung der Stimulationsfrequenz bekannt, das die Messung der vom Herzzeitvolumen HZV-abhängigen zentralvenösen Sauerstoffsättigung sO_2 in

5 Kombination mit einer Modulation der Stimulationsfrequenz ΔHR über Phasen von 2 bis 4 Minuten benutzt. Eine Optimierung des Herzzeitvolumens wird dadurch angestrebt, daß der frequenzabhängige Gradient der Sauerstoffsättigung $\Delta sO_2 / \Delta HR$ innerhalb eines vorgegebenen Bereichs gehalten wird, der analog zum Gradienten des Herzzeitvolumens $\Delta sO_2 / \Delta HR$ ein physiologisch optimaler Bereich ist.

10 Dieses Verfahren ist von der Stabilität und der Genauigkeit des sO_2 -Sensorkatheters abhängig, die sich in der Praxis als nicht ausreichend erwiesen haben und es weist den Nachteil auf, daß es wegen der notwendig langen Änderungsperioden nicht in der erforderlichen Zeit von einigen Minuten gelingt zu differenzieren, ob die gemessene sO_2 -Änderung durch die Frequenzänderung oder durch andere Einflußgrößen bewirkt wurde.

15 Die EP 0 551 355 beschreibt ein Verfahren zur Modulation einzelner Stimulationsintervalle, bei dem die Impedanzmessung zur Erfassung des Schlagvolumens genutzt wird, um den Einsatz eines Sensorkatheters zur Bestimmung des Herzzeitvolumens zu umgehen. Durch die gezielte Modulation einzelner Stimulationsintervalle ΔSI und die phasenspezifische Demodulation der Impedanzänderung ΔZ wurde angestrebt, den Einfluß

20 nicht funktionsspezifischer und somit störender Parameteränderungen zu unterdrücken und zusätzlich das Signal mit Hilfe maximaler Modulation kalibriert.

30 Dieses Verfahren weist den Nachteil auf, daß das Prinzip der Modulation einzelner Stimulationsin-

tervalle hier nur als Filter- und Kalibrierverfahren, d.h. als Zwischenschritt zur Bestimmung des Schlagvolumens und damit des Herzzeitvolumens HZV genutzt wird. Die Optimierung der Frequenzregelung wird dann

5 gleichfalls durch die Optimierung des Gradienten $\Delta\text{HZV}/\Delta\text{HR}$ anhand einer optimalen hämodynamischen Kennlinie angestrebt. Die Bestimmung des Schlagvolumens hat sich trotz Verbesserung des Störabstandes durch
10 die Einzelpulsmodulation in der Praxis als noch zu ungenau erwiesen, um eine zuverlässige hämodynamische Optimierung durchführen zu können. Das heißt, daß eine Optimierung der Stimulation durch Kontrollierung des Herzzeitvolumens sich in der Praxis als problematisch darstellt, da entweder die spezifischen Sensor-
15 katheter zur Messung des Schlagvolumens oder HZV-abhängiger Meßparameter noch keine ausreichende Langzeitstabilität aufweisen oder Messungen des Schlagvolumens mit Standardkathetern über die Impedanz nicht zuverlässig genug sind. Außerdem wird die Auswertung
20 sehr komplex da die das Meßergebnis verfälschenden und miterfaßten mechanischen Übertragungsfunktionen berücksichtigt werden müssen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Herzschrittmacher zu schaffen, der eine schnelle und genaue Regelung der Stimulationsfrequenz bzw. der Stimulationsintervalldauer ermöglicht und eine Überlastung durch eine zu hohe Stimulationsfrequenz zu verhindern.

30 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale des Hauptanspruchs gelöst.

Der erfindungsgemäße Herzschrittmacher mit einer individuell optimierten Regelung der Stimulationsintervalldauer umgeht die Notwendigkeit, einen SV- bzw. HZV-abhängigen Meßparameter zu bestimmen und er-

möglichst durch Auswertung der elektrischen Restitution
on bzw. des Gradienten der elektrischen Restitution
~~mit Hilfe der standardmäßigen Erfassung des endokar-~~
~~dialen EKG's eine Regelung der Stimulationsfrequenz~~

5 bzw. der Stimulationsintervalldauer mittels eines
Funktionsparameters des Herzens, der direkt den Bela-
stungszustand des Patienten wiedergibt, wobei auch
Veränderungen der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels
und akute Verschlechterungen der myokardialen Lei-
10 stung bei der Frequenzanpassung berücksichtigt wer-
den. Dabei wird die Modulation einzelner Stimulati-
onsintervalle so durchgeführt, daß die mittlere ein-
gestellte Intervalldauer sich nicht ändert.

15 Durch die in den Unteransprüchen angegebenen Maßnah-
men sind vorteilhafte Weiterbildungen und Verbesse-
rungen möglich.

20 Die Modulation der Stimulationsintervalle um einen
positiven und negativen Wert sowohl kontinuierlich
als auch im Abstand von mehreren Pulsen unter peri-
odischer Wiederholung durchgeführt wird.

25 Es wurde gefunden, daß die elektrische Restitutions-
kurve, die durch Messung der Aktionspotentialdauer
bestimmt wird, äquivalent zu der ist, die durch Mes-
sung des QT- oder des Stim-T-Intervalls des Elektro-
kardiogramms definiert wird.

30 Weiterhin hat sich gezeigt, daß die Analyse der last-
und der frequenzabhängigen Modulation des Stim-T-
Intervalls ausreichend zuverlässig ist, wenn die Mo-
dulation eines einzelnen Stimulationsintervalls die
Ungleichungen ESI (Extrasystolisches Intervall) < 600
ms bei $\Delta ESI/BCL \geq 10\%$ (BCL-basic cycle length).

Als Auswertegröße der elektrischen Restitution kann
vorteilhafterweise eine dimensionslose Größe z.B. der



Gradient (ERG) oder die relative Änderung der elektrischen Restitution verwendet werden, um eine lastabhängige Steuerung zu erzielen. Dies ist möglich, da dieser Gradient mit einem Anstieg der physi-

5 schen Last fällt, während er mit steigender Stimulationsfrequenz steigt. Außerdem konnte gefunden werden, daß die Änderungsreaktion hauptsächlich auf einer Änderung der Zeitkonstanten der exponentiellen Restitutionsfunktion beruht und diese Zeitkonstante

10 reagiert wesentlich schneller und stärker auf Änderungen der Last und der Frequenz als es das Stim-T-Intervall bei einer Regelung nach dem Stand der Technik tut.

Weiterhin ist die erfindungsgemäße Regelung gut an-

15 wendbar bei akuter Ischämie, da die elektrische Restitution die myokardialen Bedingungen widerspiegelt. Die Zeitkonstante der exponentiellen elektrischen Restitution und dabei der Gradient derselben steigt mit der Ischämie. Dies bewirkt erfindungsgemäß eine Reduktion der Stimulationsfrequenz.

20

Die Regelung nach der Erfindung durch eine Einzelpulsmodulation und Erfassung der elektrischen Restitution bewirkt eine schnelle und genaue Regelung der Stimulationsfrequenz, da die elektrische Restitution hauptsächlich durch einen neuronal gesteuerten, schnellen Reaktionsmechanismus gesteuert wird.

25

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in der Zeichnung dargestellt und wird in der nachfolgenden Beschreibung näher erläutert.

30 Es zeigen

Fig. 1 den charakteristischen Verlauf einer elektrischen Restitutionskurve eines normalen,

gesunden Myokards für die Ruhe- und für die Belastungsphase,

Fig. 2 Kennlinien für den elektrischen Restitutionsgradienten als Funktion der Stimulationsfrequenz in der Ruhe- und Belastungsphase,

Fig. 3 Kennlinien des Gradienten der elektrischen Restitution abhängig von der Stimulationsfrequenz beim Auftreten einer Ischämie und

Fig. 4 ein Blockschaltbild eines Ausführungsbeispiels des Herzschrittmachers nach der vorliegenden Erfindung.

Als elektrische Restitution wird die Abhängigkeit der Dauer des Aktionspotentials AP des Herzmuskels als Funktionsparameter von der Dauer der Diastole t_d bezeichnet. Wird diese während eines einzelnen Herzzyklus spontan geändert, beispielsweise durch eine Extrasystole, dann ändert sich das Aktionspotential bzw. dessen Dauer. Die Dauer des Aktionspotentials wird durch das Intervall zwischen dem Anfang der Stimulation und dem Zeitpunkt definiert, bei dem das Aktionspotential um 90% abgefallen ist, und sie nimmt ab, wenn das Zeitintervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Stimulationspulsen kleiner wird. Hier ist zwischen der APD-Änderung nach einem extrasystolischen Stimulationsintervall und der APD-Änderung nach einer Änderung der mittleren oder Basis Herzfrequenz ($HR=1/BCL$) entsprechend dem Stand der Technik zu unterscheiden.

Dieses Änderungsverhalten nach einem extrasystolischen Stimulationsintervall läßt sich durch eine doppelt exponentielle Funktion beschreiben, die als elektrische Restitutionskurve ER bezeichnet wird.

Die elektrische Restitutionskurve (ERC) ist somit definiert als Funktion der Aktionspotentialdauer APD von der Zykluslänge eines vorhergehenden extrasystolischen Stimulationspulsintervalls ESI, d.h. eines einzelnen Stimulationspulsintervalls, das von der Basiszykluslänge (BCL), d.h. der mittleren Stimulationsintervalldauer um $\pm \Delta \text{ESI}$ geändert wird und das der Diastole entspricht.

Die Funktion kann beschrieben werden als

$$\text{ER ADP(ESI)} = \text{ADP}_{p1} * (1 - A1 * \exp(-t_d/T1) - A2 * \exp(-t_d/T2))$$

Hierbei sind ADP_{p1} der Plateauwert, A1 und T1 Amplitude und Zeitkonstante der schnellen Phase der Restitution und A2 und T2 die Amplitude und Zeitkonstante der langsamen Phase der Restitution.

Die Unterscheidung in der Näherungsgleichung zwischen einem langsamen und einem schnellen Anteil beim exponentiellen Anstieg der Restitutionskurve trägt der Tatsache Rechnung, daß Funktion des Herzmuskels bzw. der Herzmuskelzelle wie der Ionenaustausch an der Zellmembran bestimmt sind, d.h. sowohl durch schnelle, autonome Regelprozesse in der Zelle und dem umliegenden Gewebe als auch durch Regelprozesse, die das gesamte Herz-Kreislaufsystem betreffen und über das vegetative Nervensystem und die entsprechenden Drüsensfunktionen gesteuert werden.

Als Meßparameter zur Bestimmung der elektrischen Restitutionskurve wird, wie oben angedeutet, prinzipiell die Aktionspotentialdauer APD bestimmt, die durch spezielle Elektroden gemessen werden kann. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß bei Messung des EKGs auch das sogenannte QT-Intervall, also die Intervalldauer zwischen der Q-Zacke und dem Ende der T-

Welle des intrakardialen EKGs die gleiche Restitutionscharakteristik hat wie die APD. Bei Stimulation des Ventrikels durch einen Herzschrittmacher ist es zweckmäßiger, anstelle des QT-Intervalls als Meßintervall das Stim-T-Intervall STI, also den Abstand zwischen Stimulationspuls und T-Welle zu messen.

In FIG. 1 ist als elektrische Restitutionskurve (durchgezogene Linie) der Verlauf der Aktionspotentialdauer APD in Abhängigkeit von der Länge einzelner extrasystolischer Intervalle eines normalen, gesunden Myokards für die Ruhe- und für eine Belastungsphase dargestellt. Dabei wurden in beiden Phasen jeweils die optimal angepaßten Stimulationsfrequenz HR_o bzw. der optimalen Basiszykluslänge $BCLo = 1/HR_o$ (d.h. die mittlere Stimulationsintervalldauer) in einzelnen extrasystolischen Stimulationsintervallen ESI verändert und dann die entsprechende Änderung der Aktionspotentialdauer APD gemessen. Die so entstandenen Restitutionskurven entsprechen den durch die obige Gleichung beschriebenen Exponentialfunktionen. Die optimale Basiszykluslänge $BCLo$ für Ruhe (900 ms) und für eine Belastung (500 ms) sind durch die gestrichelten Pfeile bezeichnet, d.h. die jeweilige Basiszykluslängen bzw. mittlere Intervalldauer wurde um $\pm \Delta ESI$ zur Bildung von extrasystolischen Intervallen geändert und jeweils als Reaktion die Aktionspotentialdauer bzw. das QT- oder das Stim-T-Intervall als Meßparameter gemessen. Dabei wird mittlere Stimulationsintervalldauer abwechselnd um positive und negative ΔESI -Werte so verlängert und verkürzt, daß die eingestellte mittlere Intervalldauer gleich bleibt. Vorzugsweise sind die $\pm \Delta ESI$ bei einer Änderung gleich, d.h. die Intervalldauer wird um den gleichen Wert verkürzt und verlängert. Die Änderung kann sich im Abstand von mehreren Pulsen periodisch wiederholen, sie kann aber auch kontinuierlich, d.h. jeder Stimulationspuls wird

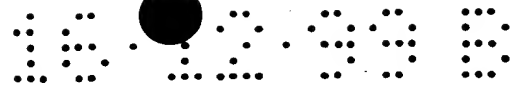


abwechselnd verlängert oder verkürzt, durchgeführt werden.

Die gestrichelten Linien in FIG. 1 stellen die Kurven der QT- oder Stim-T-Intervalle eines EKGs bei kontinuierlicher Veränderung der Basiszykluslänge, bzw. bei kontinuierlicher Modulation, die beispielsweise bei einem QT-Schrittmacher nach dem Stand der Technik verwendet werden. Wie zu erkennen ist, unterscheiden sich diese Kennlinien deutlich von den elektrischen Restitutionskurven bei unterschiedlicher Belastung, wobei sich mit steigender Belastung neben einer Reduktion des Plateauwertes der jeweiligen Kurve mit entsprechender Verschiebung nach links auch ein steilerer Anstieg der Kurve gemessen wurde.

Die Restitutionskurve kann nun zur physiologischen Regelung der Stimulationsfrequenz HR genutzt werden, wobei, wie erwähnt, wesentlich ist, daß sowohl der Plateauwert ADP_{p1} als auch die Zeitkonstanten T1 und T2 abhängig von der Pulsfrequenz HR und dem myokardialen Leistungspegel sind. Die Stimulationsfrequenz sollte daher so geregelt werden, daß das Stimulationsintervall bei jeder Belastung im Bereich des Plateauwertes ADP_{p1} liegt.

Um eine einfachere Größe für die Regelung verwenden zu können, wird vorteilhafterweise nicht direkt der Bereich um den Plateauwert selber gewählt, sondern der Gradient der Restitutionskurve. Der Gradient der Restitutionskurve im jeweiligen optimalen Arbeitspunkt, der durch die optimale Basiszykluslänge BCL_o gegeben ist, ergibt sich dadurch, daß das extrasystolische Intervall ESI prozentual ($\Delta ESI/BCL$) um einen definierten positiven $+\Delta ESI$ und/oder negativen Wert $-\Delta ESI$ verändert wird und die durch Pfeile 20 in FIG. 1



dargestellte, resultierende Veränderung der Aktionspotentialdauer $+\Delta ADP$ bzw. $-\Delta ADP$ gemessen wird. Wird dieser Gradient der elektrischen Restitution $ERG = \frac{+\Delta ADP}{+\Delta ESI}$ bzw. $ERG = \frac{-\Delta ADP}{-\Delta ESI}$ als Funktion der Stimulationsfrequenz HR für die Ruhe- und eine Belastungsphase aufgetragen, so ergibt sich der in FIG. 2 dargestellte Verlauf.

FIG. 2 zeigt, daß der exponentielle Anstieg des Gradienten der elektrischen Restitution ERG als Funktion einer steigenden Stimulationsfrequenz HR bei ansteigender Belastung nach rechts verschoben wird. Es ist zu erkennen, daß bei der jeweils optimalen Herzfrequenz die zugehörigen ERGo-Werte, die den Plateauwerten ADP_{P1} in FIG. 1 entsprechen, etwa den gleichen Pegel haben, wobei jedoch die Werte auch unterschiedlich sein können. Diese Werte können bei einer Frequenzregelung als Sollwerte des Gradienten der elektrischen Restitution ERGs gewählt werden, wobei in FIG. 2 ein Bereich um den Sollwert ERGs herum als Bereich für eine optimale Stimulationsfrequenz HR angegeben ist, der durch die Schwellenwerte ERG1 und ERG2 begrenzt ist.

Es ist auch denkbar, daß der Gradient der elektrischen Restitution ERG aus der Differenz der positiven und negativen Änderung der Aktionspotentialdauer in Bezug auf die positive und negative Intervalländerung bestimmt wird, nämlich zu $ERG = \frac{[(+\Delta APD) - (-\Delta APD)]}{[(+\Delta ESI) - (-\Delta ESI)]}$.

Anhand der FIG. 1 und 2 läßt sich erkennen, daß die elektrische Restitutionsfunktion bzw. ihr Gradient ERG die Voraussetzung für die Regelung der Stimulationsfrequenz bietet, da einerseits der Gradient der elektrischen Restitution ERG bei Anstieg der Stimulationsfrequenz umgekehrt zum Anstieg der körperlichen



Belastung reagiert und andererseits innerhalb eines physiologisch fest definierten Bereichs einen für jede Belastungssituation optimalen Wert ERG_o aufweist.

Aus der ERG-Charakteristik nach FIG. 2 ist zu erkennen, daß bei der Frequenzregelung eine zu hohe Stimulationsfrequenz (Overpacing) prinzipiell vermieden wird.

Es zeigt sich jedoch auch, daß eine bei Patienten mögliche akute Verschlechterung der myokardialen Leistung erkannt werden kann und bei der Frequenzanpassung berücksichtigt werden kann. In FIG. 3 ist der Gradient der elektrischen Restitution über die Stimulationsfrequenz für einen Fall dargestellt, bei dem eine Verschlechterung der myokardialen Leistung durch Ischämie auftritt. FIG. 3 zeigt, daß die Verlängerung des Stim-T-Intervalls beim Auftreten einer Ischämie im Belastungsfall die ERG-Kurve nach links verschiebt, d.h. der Gradient der elektrischen Restitution reagiert bei Abfall der myokardialen Leistungsfähigkeit wie bei einem Abfall der körperlichen Belastung. Als Folge davon wird die optimale Stimulationsfrequenz HRO reduziert und so die vorrangige Anforderung erfüllt, daß die ERG-abhängige Frequenzregelung bei einem sich krankhaft verschlechternden Herzmuskel ein Overpacing verhindert.

In einem anderen Ausführungsbeispiel kann auch anstelle des Gradienten die relative Änderung der elektrischen Restitution durch Bildung des Quotienten $\Delta APD / \Delta ESI$ verwendet werden, wobei jeweils auch die Mittelwerte über mehrere Änderungszyklen bestimmt werden können.

In FIG. 4 ist ein Ausführungsbeispiel eines Herzschrittmachers dargestellt, mit dem eine Frequenzre-



gelung in Abhängigkeit von den Gradienten der elektrischen Restitutionsfunktion ERG verwendet wird.

Die für die ERG-abhängige Frequenz- bzw. Stimulationsintervallregelung benötigten Funktionsblöcke sind in dem umrandeten Feld dargestellt. Als andere Funktionsblöcke, die zur Standardausrüstung eines normalen QT-Schrittmachers gehören sind eine Stimulationselektrode 1 und ein die Stimulationselektrode 1 versorgender Stimulationspulsgenerator vorgesehen. Weiterhin ist ein EKG-Verstärker 2 einerseits mit der Stimulationselektrode 1 und andererseits mit einer Detektionsstufe zur Erfassung des Stim-T-Intervalls als Meßgröße verbunden. Außerdem enthält ein solches System einer über eine Telemetriestufe 12 programmierbaren Mikroprozessor mit einer Prozess-Steuerung 11.

Die Funktionsblöcke der Frequenzregelung sind ein HRmax/HRmin-Speicher zur Speicherung der Grenzwerte der Stimulationsfrequenz, eine mit dem Speicher verbundene Regelstufe 8, der ein Regelwert ΔERG zugeführt wird, einen Stimulationsintervallmodulator 9 zum Festlegen und Modulieren des Stimulationsintervalls, der mit dem Stimulationspulsgenerator 10 verbunden ist. Weiterhin ist eine Rechnungsstufe 4 vorgesehen, die ein Signal von der Detektionsstufe 3 und vom Modulator 9 empfängt sowie eine Stufe 5 zur Bildung des Mittelwerts, ein Sollwertspeicher 6 und ein Soll-Ist-Wert-Vergleicher 13.

Die Funktionsweise des Herzschrittmachers ist wie folgt. Der Stimulationspulsgenerator 10 liefert ein Stimulationspuls an die Stimulationselektrode und der EKG-Verstärker verstärkt das über die Stimulationselektrode 1 abgeleitete intrakardiale EKG-Signal. Aus diesem verstärkten Signal analysiert die Detektions-



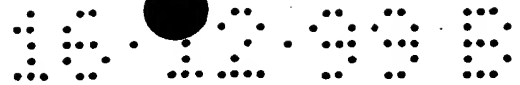
stufe 3 die Intervalldauer STI zwischen Stimulationspuls und T-Welle, die dem QT-Intervall bzw. der Aktionspotentialdauer entspricht. In der Berechnungsstufe 4 wird der Gradient der elektrischen Restituti-

5 on ERG berechnet wobei jedoch auch andere oben erwähnte Größen verwendet werden können. Dazu wird zunächst, getriggert durch den Modulator 9, mit dem von der Detektionsstufe gelieferten Stim-T-Intervallwert die Änderung $\pm \Delta \text{STI}$ berechnet, die durch die Änderung ΔESI des Stimulationsintervalls bewirkt wurde und anschließend wird der Quotient $\text{ERG} = \Delta \text{STI} / \Delta \text{ESI}$ bestimmt. In der Mittelwertstufe 5 wird der Mittelwert ERG_m der ERG-Werte über mehrere Änderungszyklen berechnet. Mit dem Pfeil vom Ausgang der Mittelwertstufe 5 zum Sollwertspeicher 6 wird angedeutet, daß der ERG_m -Wert, der in körperlichem Ruhestand bei einer mittleren Stimulationsfrequenz von etwa 90/min gemessen wird, als Sollwert gespeichert wird.

20 In dem Soll-Istwert-Vergleich 13 wird die Differenz zwischen dem Mittelwert des Gradienten der elektrischen Restitution ERG_m und dem Sollwert ERGs gebildet und als Differenzwert ΔERG an die Regelstufe 8 gegeben, wobei diese zur Einstellung der mittleren Stimulationsfrequenz HR_0 verwendet wird. Diese wird z.B. mit Hilfe folgender Funktionen berechnet:

$$\text{HR}_0 = \text{HR}_{\min} + k \cdot \Delta \text{ERG}$$

30 wobei HR so geregelt wird, daß $\text{HR} < \text{HR}_{\max}$ ist. Dabei sind HR_{\min} und HR_{\max} durch externe Programmierung vorgebbare und im Speicher 7 speicherbare Minimal- bzw. Maximalfrequenzen und k ein Proportionalitätsfaktor. HR_{\min} wird üblicherweise durch die optimale mittlere Stimulationsfrequenz HR_0 im Ruhezustand vorgegeben. Die so ermittelte Basisfrequenz HR_0 wird der Modulationsstufe 9 zugeführt, in der die Basiszyklus-



länge $BCL = 1/HRO$ periodisch mit einer Intervalländerung $\pm \Delta ESI$ moduliert wird und das resultierende Stimulationsintervall $ESI = BCL_0 + \Delta ESI$ gebildet wird. Im anschließenden Stimulationspulsgenerator 10 wird dann abhängig vom ESI-Wert der Stimulationspuls abgegeben. Die Regelung wird solange wiederholt bis der Wert ΔERG null ist.

10 In dem oben beschriebenen Beispiel wurde als Sollwert für den Gradienten der elektrischen Restitution ERGs der Pegel gewählt, der sich für die einzelnen Belastungskurven entsprechend FIG. 2 bei der optimalen Stimulationsfrequenz HRO ergibt, wobei Regelschwankungen zwischen den Werten $ERG1$ und $ERG2$ zugelassen sind. Der Sollwert ERGs kann aber auch automatisch an längerfristige Schwankungen des Restitutionsgradienten mit Hilfe eines zweiten, von der Modulation unabhängigen Meßparameters angepaßt werden, mit es möglich ist, den Ruhezustand des Patienten zu erkennen. 15 In der Ruhephase wird dann automatisch die minimale Stimulationsrate HR_{min} eingestellt und der Sollwert ERGs an den in Ruhe gemessenen Restitutionsgradienten angepaßt. Auf diese Weise wird der Sollwert "nachkalibriert". Der von der Modulation unabhängige Meßparameter kann beispielsweise von einem mechanischen Bewegungssensor geliefert werden. Der Sollwert kann auch abhängig von der Frequenz eingestellt werden, beispielsweise kann er im Ruhezustand festgelegt werden und dann mit einer frequenzabhängigen Neigung versehen werden

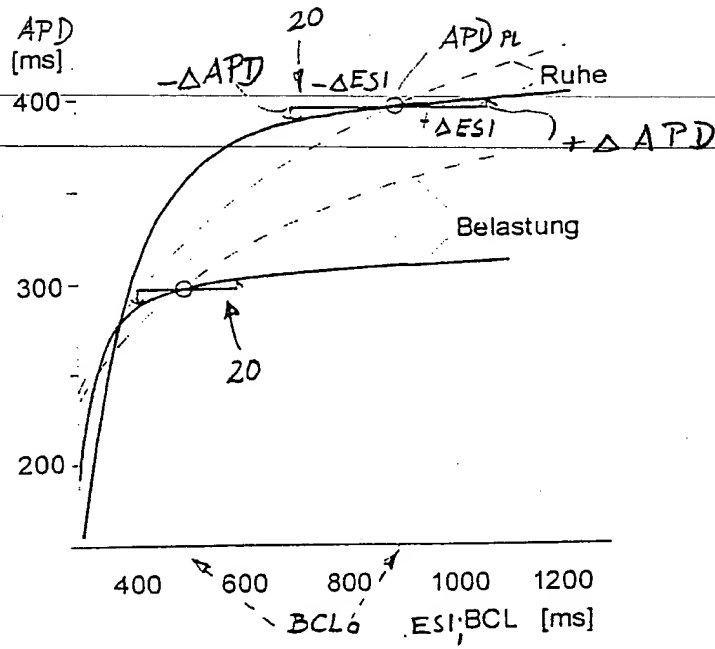


Fig.1

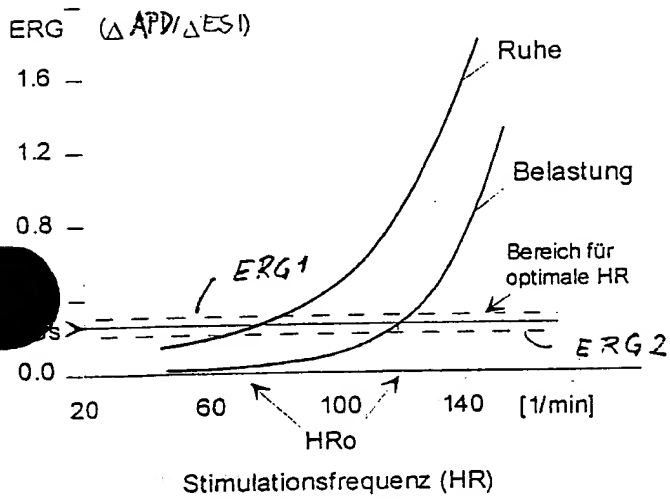


Fig. 2

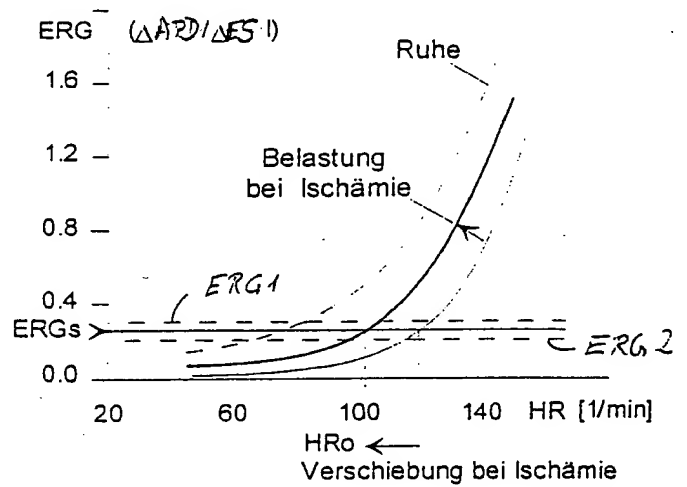


Fig.3

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)